

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representation of
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

BENZIMIDAZOLE DERIVATIVE, ITS PRODUCTION AND ANTIULCER AGENT CONTAINING SAID DERIVATIVE

Patent Number: JP1230560
Publication date: 1989-09-14
Inventor(s): OKABE SUSUMU; others: 02
Applicant(s): NIPPON CHEMIPHAR CO LTD
Requested Patent: ☐ JP1230560
Application Number: JP19880057901 19880310
Priority Number(s):
IPC Classification: C07D235/28 ; A61K31/415
EC Classification:
Equivalents: JP2816974B2

Abstract

NEW MATERIAL:The compound of formula I (R1 and R2 are 1-6C alkyl or hydroxyl-containing 1-6C alkyl; at least one of R1 and R2 has hydroxyl group; R3-R7 are H, halogen, lower alkoxy, lower alkyl, trifluoromethyl, etc.).

EXAMPLE:2-[[2-[N-(2-hydroxyethyl)-N-methylamino]-5-methoxy]benzyl-sulfinyl]benzimidazole.

USE:An antiulcer agent having excellent gastric juice secretion inhibiting action based on a specific H⁺K⁺ATPase-inhibiting action.

PREPARATION:The objective compound of formula I can be produced by reacting 2-mercaptobenzimidazoles of formula II with a 2-aminobenzyl compound of formula III (X is reactive group such as Cl, Br or methylsulfonyloxy) and oxidizing the resultant compound of formula IV with hydrogen peroxide, etc. The reaction is carried out in an inert solvent such as chloroform at -30-+50 deg.C.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

Ref. #26
2805/5 (PHA 4166.5)
Moorman et al.
Express Mail
EL801508119US

No.:

⑫ 公開特許公報(A) 平1-230560

⑤ Int. Cl.⁴C 07 D 235/28
A 61 K 31/415

識別記号

ACL

庁内整理番号

6529-4C

④ 公開 平成1年(1989)9月14日

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全6頁)

⑭ 発明の名称 ベンズイミダゾール誘導体およびその製造法ならびにこれを含有する抗潰瘍剤

⑰ 特 願 昭63-57901

⑱ 出 願 昭63(1988)3月10日

⑲ 発 明 者 岡 部 進 京都府京都市上京区鞍馬口通寺町西入ル新御霊口町287-5

⑲ 発 明 者 真 崎 光 夫 千葉県千葉市真砂5-11-6

⑲ 発 明 者 山 川 富 雄 千葉県柏市大青田53-11

⑳ 出 願 人 日本ケミファ株式会社 東京都千代田区岩本町2丁目2番3号

㉑ 代 理 人 弁理士 柳 川 泰 男

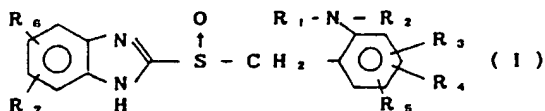
明 細 書

1. 発明の名称

ベンズイミダゾール誘導体およびその製造法
ならびにこれを含有する抗潰瘍剤

2. 特許請求の範囲

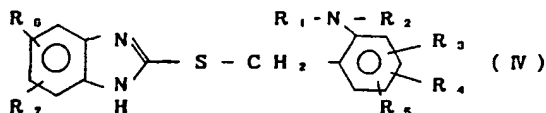
1. 次の一般式(Ⅰ)：



(式中、R₁ 及び R₂ は炭素原子数1～6のアルキル基又はヒドロキシ基を有する炭素原子数1～6のアルキル基であって、R₁ 及び R₂ の少なくとも一方はヒドロキシ基を有する炭素原子数1～6のアルキル基であり、R₃、R₄、R₅、R₆ 及び R₇ は、同一でもよく異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキル基、トリフルオロメチル基、低級アルコシカルボニル基、ニトロ基、アミノ基、アシル基、及びフッ素置換アルキル基からなる群から選ばれた置換基である)

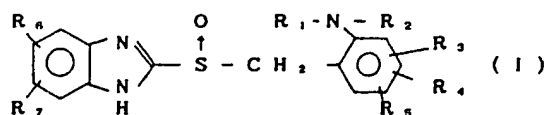
で表わされるベンズイミダゾール誘導体。

2. 次の一般式(Ⅳ)：



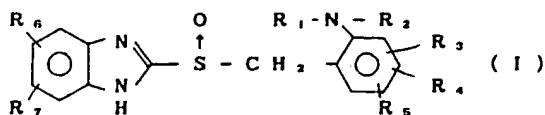
(式中、R₁ 及び R₂ は炭素原子数1～6のアルキル基又はヒドロキシ基を有する炭素原子数1～6のアルキル基であって、R₁ 及び R₂ の少なくとも一方はヒドロキシ基を有する炭素原子数1～6のアルキル基であり、R₃、R₄、R₅、R₆ 及び R₇ は、同一でもよく異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキル基、トリフルオロメチル基、低級アルコシカルボニル基、ニトロ基、アミノ基、アシル基、及びフッ素置換アルキル基からなる群から選ばれた置換基である)

で表わされる化合物を酸化することを特徴とする
次の一般式(Ⅰ)：



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は、前記と同じ)
で表わされるベンズイミダゾール誘導体の製造法。

3. 次の一般式 (I) :

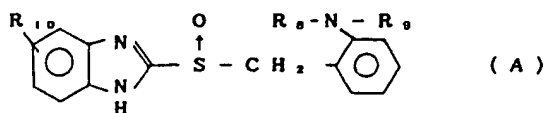


(式中、 R_1 及び R_2 は炭素原子数1~6のアルキル基又はヒドロキシ基を有する炭素原子数1~6のアルキル基であって、 R_1 及び R_2 の少なくとも一方はヒドロキシ基を有する炭素原子数1~6のアルキル基であり、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は、同一でもよく異なっているもよく、水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキル基、トリフルオロメチル基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、アミノ

基、アシル基、及びフッ素置換アルキル基からなる群から選ばれた置換基である)
で表わされるベンズイミダゾール誘導体、およびその製造法、ならびにこれを有効成分として含有する抗潰瘍剤に関する。

[従来の技術]

従来、一般式 (A) :



(式中、 R_9 及び R_{10} は水素原子又は低級アルキル基を、 R_{10} は水素原子又は低級アルコキシ基を示す)

で表わされるベンズイミダゾール誘導体が、 H^+ + K^+ ATPアーゼ阻害作用を有する抗潰瘍剤として有用であることが知られている (特開昭

号公報)。

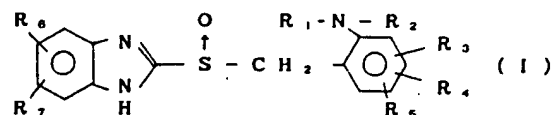
また、一般式 (B) :

基、アシル基、及びフッ素置換アルキル基からなる群から選ばれた置換基である)
で表わされるベンズイミダゾール誘導体を有効成分として含有する抗潰瘍剤。

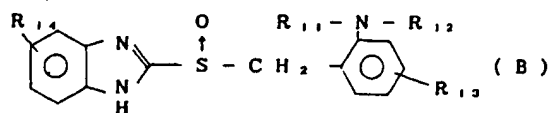
3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

本発明は、新規なベンズイミダゾール誘導体、更に詳細には次の一般式 (I) :



(式中、 R_1 及び R_2 は炭素原子数1~6のアルキル基又はヒドロキシ基を有する炭素原子数1~6のアルキル基であって、 R_1 及び R_2 の少なくとも一方はヒドロキシ基を有する炭素原子数1~6のアルキル基であり、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は、同一でもよく異なっているもよく、水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキル基、トリフルオロメチル基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、アミノ

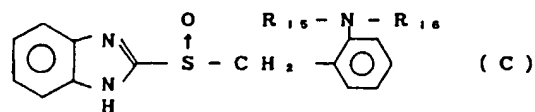


(式中、 R_{11} 及び R_{12} は水素原子又は低級アルキル基を、 R_{13} 及び R_{14} 少なくとも一方がハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基又はアミノ基を示す)

で表わされるベンズイミダゾール誘導体が、 H^+ + K^+ ATPアーゼ阻害作用を有する抗潰瘍剤として有用であることも知られている (特開昭

号公報)。

更にまた、一般式 (C) :



(式中、 R_{15} はシクロアルキル基、フェニル基又はアラルキル基を、 R_{16} は水素原子又は低級アルキル基を示すか、あるいは R_{15} と R_{16} が共同して隣接する窒素原子と共に環を形成する)

で表わされるベンズイミダゾール誘導体が、 $H^+ + K^+$ ATPアーゼ阻害作用を有する抗潰瘍剤として有用であることも知られている(特開昭61-221176号公報)。

〔発明が解決しようとする問題点〕

優れた抗潰瘍作用を有し、しかも、安全性等がより優れた新規な化合物の提供が望まれている。

〔問題点を解決するための手段〕

かかる実情において、本発明者らは鋭意研究を行なった結果、前記(Ⅰ)式で表わされる新規なベンズイミダゾール誘導体の特異的な $H^+ + K^+$ ATPアーゼ阻害作用に基づく優れた胃酸分泌抑制作用を有することを見出し、本発明を完成した。

従来公知の前記(A)式、(B)式及び(C)式で表わされるベンズイミダゾール誘導体が、いずれもフェニル環に結合している窒素原子に結合している置換基が極性基を有していないのに対し、本発明の前記(Ⅰ)式で表わされる新規なベンズイミダゾール誘導体はフェニル環に結合して

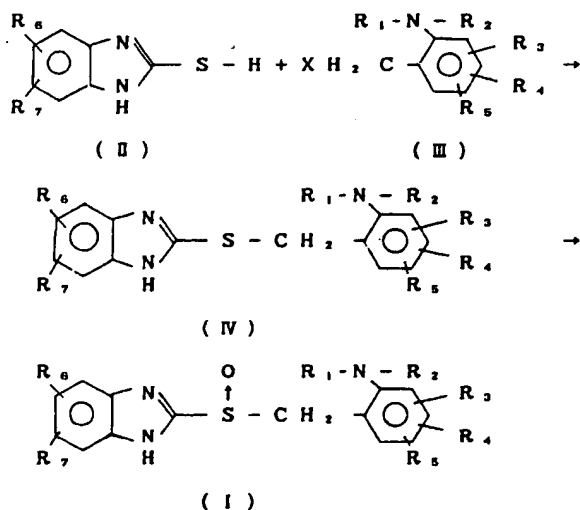
いる窒素原子に結合している置換基が極性のヒドロキシ基を有しており、それが化合物の性質に大きく影響を与え、安全性等に寄与しているものと考えられる。

従って、本発明は抗潰瘍剤として有用なベンズイミダゾール誘導体(Ⅰ)を提供するものである。

また、本発明はベンズイミダゾール誘導体(Ⅰ)を製造するための新規な方法を提供するものである。

更にまた、本発明はベンズイミダゾール誘導体(Ⅰ)を含有する抗潰瘍剤を提供するものである。

本発明のベンズイミダゾール誘導体(Ⅰ)は、例えば、次の反応式に従って、2-メルカプトベンズイミダゾール類(Ⅱ)に2-アミノベンジル化合物(Ⅲ)を反応せしめて化合物(Ⅳ)となし、次いでこれを酸化することにより製造される。



(式中、Xは反応性基を示し、 $R_1 \sim R_7$ は前記と同じ)

本発明の製造法の原料(Ⅱ)はすでに公知の化合物であり、例えばオーガニック・シンセシス(Org. Synth.)第30巻、第56頁に記載の方法によって製造される。また原料(Ⅲ)のXで表わされる反応性基としては、塩素、臭素等のハロゲン原子、メチルスルホニルオキシ、トルエンスル

ホニルオキシ基等のスルホニルオキシ基を挙げることができ、例えば、Xが塩素原子の化合物はジャーナル・オブ・ケミカル・ソサエティ(J. Chem. Soc.)98~102(1942)に記載の方法によって製造される。これらは塩の形で反応に供することもできる。

化合物(Ⅱ)と化合物(Ⅲ)又はその塩との反応は、トルエン、ベンゼン、エタノール、アセトン等の不活性溶媒中、室温ないし還流下の温度で、30分ないし24時間攪拌することによって行なわれる。この際、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ剤を存在せしめて、生成する酸を受容するのが好ましい。

化合物(Ⅳ)のオキシ化は常法によって行なうことができ、例えば過酸化水素、m-クロル過安息香酸等の有機過酸、メタ過ヨウ素酸ソーダ等の酸化剤を使用して、化合物(Ⅳ)を酸化すればよい。反応は、クロロホルム、ジクロルメタン、メタノール、酢酸エチル等の不活性溶媒中、-30

で～50℃、好ましくは-15℃～5℃の温度で行なわれる。

かくして得られる本発明化合物(1)の代表的化合物について薬理効果を試験した結果は次の通りである。

(1) 胃酸分泌抑制作用

常法[シェイ・エッチら、ガストロエンテロロジイ(Shay, H. et al., Gastroenterology) 5, 43-61(1945)]に従い体重200～250gのドンリュウ(Donryu)系雄性ラットを24時間絶食させた後(ただし、水の摂取は自由)、エーテル麻酔下で開腹し、幽門部を結さくし、被検化合物を十二指腸内に投与した。4時間後に動物を殺し、胃を取り出し胃液を採取した。酸度(Acid output)は、自動滴定装置を用い、0.1N水酸化ナトリウムでpH7.0まで滴定し、得られた値を、同様に処置したが但し被検化合物を与えていない対照動物の値と比較した。その結果、下記実施例1で得られた本発明の化合物は、投与量100mg/kgでAOP inhibition

$$\text{抑制率(\%)} = \left[1 - \frac{\text{薬物を投与した際の損傷係数(mm)}}{\text{薬物を投与しない場合の損傷係数(mm)}} \right] \times 100$$

その結果、下記実施例1で得られた本発明の化合物は、投与量100mg/kgで抑制率100%であった。

本発明化合物(1)は経口、非経口のいずれにおいても投与できる。経口投与剤の剤型としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤およびシロップ剤等があげられ、非経口投与剤の剤型としては注射剤等があげられる。これらの調製には、通常の賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、色素、希釈剤などが用いられる。賦形剤としては、ブドウ糖、乳糖などが、崩壊剤としては、デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウムなどが、滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどが、結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン、ポリビニルピ

ロリドンなどが用いられる。

(2) 塩酸エタノール潰瘍試験

雄性Donryu系ラット(240～270g)を24時間絶食後、塩酸-エタノール溶液(60%エタノールに150mM HClを含む)1ml/200g体重を経口投与した。1時間後にラットをエーテル致死せしめ、胃を摘出し、腹胃部に発生した損傷の長さ(mm)を測定し、1匹あたりに発生している損傷(組織学的には『びらん』)の長さの総和を損傷係数とした。被薬物は使用直前に1%カルボキシメチルセルロース(CMC)溶液に懸濁し、0.5ml/100g体重の用量で、塩酸-エタノール投与の30分前、6時間前もしくは12時間前に経口投与した。対照群には溶媒のみを同用量投与した。なお、抑制率は、次式により求めた。

ロリドンなどが用いられる。

投与量は、通常成人において、注射剤で1日約1mg～50mg、経口投与で1日約10mg～500mgであるが、年齢、症状等により増減することができる。

次に実施例を挙げて本発明を説明する。

[実施例1]

(1) メチル 4-メトキシ-2-メトキシカルボニルフェニルアミノアセテート:

5-メトキシアントラニル酸メチル15g(純度:71%, 58.8ミリモル)及びクロル酢酸メチル3.2g(29.4ミリモル)をメタノール21mlに溶解し、3日間還流した。冷却後、冷蔵庫に終夜放置し、析出した結晶を濾取後、冷却したメタノールで2回洗浄した。得られた結晶をクロロホルム及び1N-NaOH中で攪拌した。有機層を飽和食塩水で洗浄し芒硝乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣にエーテルを加え、結晶化させ濾取後エーテルで洗浄し、4.2g(28%)の標題化合物を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) $\delta = 3.74, 3.76, 3.84$ (各S, 9H, -Me \times 3)3.96 (d, 1H, J=6Hz, -NHCH₂-)

6.44 (d, 1H, J=10Hz, 3位H)

6.96 (d, d, 1H, J=10Hz, 3Hz, 4位H)

7.40 (d, 1H, J=3Hz, 6位H)

7.72 (br, 1H, >NH)

(ii) 2-[N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ]-5-メトキシベンジルアルコール:

メチル 4-メトキシ-2-メトキシカルボニルフェニルアミノアセテート 4.18g (16.5ミリモル) 及び硫酸ジメチル 2.7g (21.5ミリモル) を 100~110℃ で 1 時間加熱撹拌した。反応後反応生成物を冷却し、これにクロロホルム 40ml を加え、飽和 NaHCO₃ 溶液を加えて撹拌し弱アルカリ性とした。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、芒硝乾燥した。溶媒を減圧留去して、4.44g (収率: 100%) の原料化合物の N-メチル体を淡黄色油状物として得

6.6-7.2 (m, 3H, 芳香族プロトン)

(iii) 2-[[2-[N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ]-5-メトキシ]ベンジルチオ]ベンズイミダゾール:

2-[N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ]-5-メトキシベンジルアルコール 300mg (1.42ミリモル) の CH₂Cl₂ 3ml 溶液に、冷却下 SOCl₂ 203mg の CH₂Cl₂ 1ml 溶液を滴下し、室温で 10 分間撹拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に 2-メルカプトベンズイミダゾール 213mg (1.42ミリモル) を加えた後、Et₃N 143mg (1.42ミリモル) を加え室温で 15 分間撹拌した。1N-NaOH を加え、CH₂Cl₂ で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムで精製し(クロロホルム/メタノール: 100/0 ~ 100/1)、253mg (収率: 52%) の標題化合物を無色油状物として得た。

た。

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) $\delta = 2.92,$ (S, 3H, >NCH₃)3.70, 3.76, 3.86 (各S, 9H, 他Me \times 3)3.82 (S, 2H, >NCH₂-)

6.8-7.3 (m, 3H, 芳香族プロトン)

この粗体をエーテル 15ml に溶解し、エーテル (Al₂O₃) 50ml の LiAlH₄ 2.9g (76.4ミリモル) 中に冷却下、約 20 分間で滴下した。さらに 0℃ で 30 分間撹拌後、飽和 Na₂SO₄ 溶液を滴下し懸濁液にした。不溶物をセライト濾過で除き、エーテルを減圧留去することにより 30g (収率: 86%) の標題化合物を淡褐色油状物として得た。

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) $\delta = 2.64,$ (S, 3H, >NCH₃)2.9-3.1 (m, 2H, >NCH₂-)3.4-3.7 (m, 2H, -CH₂OH)3.77 (S, 3H, -OCH₃)4.68 (S, 2H, ArCH₂O-) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) $\delta = 2.60,$ (S, 3H, >NCH₃)2.9-3.2 (m, 2H, >NCH₂-)3.64 (S, 3H, -OCH₃)3.6-3.9 (m, 2H, -CH₂OH)4.52 (S, 2H, -SCH₂-)

6.5-7.6 (m, 7H, 芳香族プロトン)

(iv) 2-[[2-[N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ]-5-メトキシ]ベンジルスルフィニル]ベンズイミダゾール 2-[[2-[N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ]-5-メトキシ]ベンジルチオ]ベンズイミダゾール 500mg (1.46ミリモル) をクロロホルム 5ml に溶解し、冷却下 m-クロル過安息香酸 (純度: 85%, 294mg, 1.46ミリモル) を少量ずつ加えた。この温度で 30 分間撹拌し、飽和 NaHCO₃ 溶液でアルカリ性にした後、有機層を分取した。10% Na₂S₂O₃ 及び飽和食塩水で洗浄後、芒硝乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣にアセトニト

リルを加えて結晶化させ、濾取することにより、
238mg(45.4%)の標題化合物を白色結
品として得た。

mp: 138~139℃

¹H-NMR (CDCl₃)

δ = 2.50, (S, 3H, >NCH₃)

2.8-3.1 (m, 2H, >NCH₂-)

3.55 (S, 3H, -OCH₃)

3.5-3.8 (m, 2H, -CH₂OH)

4.62及び4.87 (各d, J=12Hz, 2H, -SOCH₂-)

6.6-7.9 (m, 7H, 芳香族プロトン)

IR ν_{max}: cm⁻¹

3200, 1495, 1405, 1045,

1025, 740.

[実施例2]

製剤例(錠剤)

1錠(220mg)中下記成分を含有する。

活性成分 50mg

ラクトース 103

でんぶん 50

ステアリン酸マグネシウム 2

ヒドロキシプロピルセルロース 15

[実施例3]

製剤例(カプセル剤)

ゼラチン硬カプセル1球中に下記成分(350
mg)を含有する。

活性成分 40mg

ラクトース 200

でんぶん 70

ポリビニルピロリドン 5

結晶セルロース 35

[実施例4]

製剤例(顆粒)

顆粒1g中下記成分を含有する。

活性成分 200mg

ラクトース 450

トウモロコシデンプン 300

ヒドロキシプロピルセルロース 50